

Hepatopulmonary syndrome

E. Tcaciuc

Department of Internal Medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: eugentcaciuc@yahoo.com. Manuscript received September 01, 2014; accepted December 05, 2014

Abstract

Background: Hepatopulmonary syndrome (HPS) is an important complication of liver cirrhosis. It is due to vasodilation and angiogenesis in the pulmonary vascular bed, which lead to ventilation-perfusion mismatching, diffusion limitation to oxygen exchange, and arteriovenous shunting. Pulmonary vasodilation in experimental HPS is mediated by a number of endogenous vasoactive molecules, including endothelin-1 (ET-1) and nitric oxide (NO). Liver injury stimulates release of ET-1, which increases expression of ET_B receptors in pulmonary endothelial cells. Activation of these receptors results in the upregulation of endothelial NO synthesis (eNOS) and subsequent increased production of NO, which diffuses into vascular smooth muscle, causing vasodilation. In addition, increased phagocytosis of bacterial endotoxin in the lung promotes activation of inducible NO synthase (iNOS), which also contributes toward increased NO production. Bacterial translocation and subsequent monocyte accumulation may also stimulate pulmonary angiogenesis in HPS, which may be partly controlled by genetic factors.

Conclusion: However, there remains a need for more human experimental data to support the development of new therapies targeting these proposed mechanisms. Despite promising outcomes from treatment of HPS with several drugs, results can not be generalized to all patients due to the lack of randomized trials. Promising drugs are considered Pentoxifylline, Methylene blue and Mycophenolate mofetil. Currently the most effective treatment is liver transplantation.

Key words: liver cirrhosis, portal hypertension, hepatopulmonary syndrome.

Sindromul hepatopulmonar

Introducere

Tulburările hemodinamicii pulmonare în ciroza hepatică sunt exprimate prin două tipuri de dereglări vasculare contrar opuse, atât după mecanismele patofiziologice de apariție, precum și după modificările anatomice: sindromul hepatopulmonar (SHP) și hipertensiunea portopulmonară (HTPP).

HTPP reprezintă asocierea între hipertensiunea arterială pulmonară și hipertensiunea portală, cu sau fără afectare hepatică.

SHP este cea mai frecvent întâlnită dereglare hemodinamică pulmonară în ciroza hepatică și se definește printr-o triadă, care cuprinde afecțiunea hepatică, dereglarea schimburilor gazoase cu hipoxemie și prezența dilatărilor vasculare intrapulmonare.

SHP este atribuit, de regulă, cirozei hepatice, dar se întâlnește și în hipertensiunea portală necirogenă [1, 2, 3]. A fost descrisă existența SHP în sindromul Budd-Chiari, în hepatitele acute virale fulminante și în HTP prehepatică [4, 5]. Timp de mai mulți ani a fost dificil de a se pronunța referitor

la prevalența SHP din cauza lipsei unor criterii definite de diagnosticare. Rezultatele cercetărilor efectuate în ultimii ani indică o prevalență a SHP în ciroza hepatică de la 4% la 32% la adulți [6] și de la 9% la 20% la copii [7]. În același timp, cercetările efectuate la pacienții cu ciroze hepatice avansate, care se aflau în curs de evaluare pentru transplant de ficat, prevalența SHP variază de la 16% la 33% [8, 9, 10]. Datele statistice ale unor studii au constatat că prevalența SHP la pacienții cu diferite stadii evolutive ale cirozei hepatice este de cel puțin 10-17% [11]. Deci, SHP reprezintă o complicație pulmonară importantă și destul de frecventă a cirozei hepatice și a hipertensiunii portale.

Patofiziologie

Prima observație de patologie pulmonară în boala hepatică a fost publicată de M. Flückiger în 1884, conform datelor preluate de la o pacientă cu ciroză hepatică, cianoză și degete în "băț de tobă" [12]. Ulterior, mai mulți cercetători descriu modificări vasculare în pulmoni la pacienții cu ciroză

hepatică, iar P. Berthelot, în 1966, documentează morfologic existența dilatărilor vasculare pulmonare răspândite, care cuprinde patul precapilarelor pulmonare și ale capilarelor alveolare [13]. Vasodilatația intrapulmonară este responsabilă pentru mecanismele patofiziologice principale, care contribuie la dereglarea schimbului de gaze în SHP la pacienții cu ciroză hepatică. Hipoxemia arterială în SHP este cauzată de apariția șunturilor funcționale arteriovenoase intrapulmonare, de dezechilibrul în procesul de ventilație-perfuzie și de limitarea difuziunii oxigenului. Elementul principal al hipoxemiei severe este considerat formarea de șunturi funcționale arteriovenoase intrapulmonare. Dezechilibrul funcției ventilație-perfuzie apare ca urmare a supraprefuziei patului capilar alveolar, în special, în ariile pulmonare inferioare bine ventilate și este agravat de răspunsul vasoconstrictor anormal la hipoxie. Dilatarea vaselor pulmonare de calibru mic duce la mărirea distanței care trebuie să fie parcursă de oxigen de la suprafața de contact a alveolei până la eritrocitele din centrul capilarelor alveolare, creând o barieră de difuzie funcțională pentru schimbul de oxigen. Această barieră de difuzie este agravată de tranzitul sanguin rapid, care este cauzat de circulația hiperdinamică [14]. Pacienții cu ciroză hepatică pot avea, de asemenea, șunturi anatomice cu comunicări directe arteriovenoase, care permit sângelui să ocolească alveolele și, în rezultat, în venele pulmonare pătrunde sânge venos mixt.

Mecanismele responsabile pentru schimbările vasculare din SHP nu sunt pe deplin înțelese. Cu toate acestea, există unii indici clinici importanți, care tind să explice geneza modificărilor vasculare. S-a observat că, deși majoritatea cazurilor de SHP apar la pacienții cu ciroză hepatică asociată cu insuficiența funcției de sinteză a ficatului și cu hipertensiune portală, paralel au fost, de asemenea, raportate cazuri de SHP la pacienții fără modificările sus-numite, de exemplu, în hepatita cronică virală fără hipertensiune portală sau în hipertensiune portală fără ciroză [15]. Această observație indică asupra faptului că nici dereglările de sinteză ale ficatului și nici prezența hipertensiunii portale nu sunt suficiente pentru dezvoltarea acestui sindrom.

Cercetările experimentale care vizau apariția SHP, în cea mai mare măsură, au fost efectuate pe modele de șobolani, la care pentru inducerea cirozei hepatice se liganza ductul biliar comun. Aceste animale experimentale dezvoltau ciroză, hipertensiune portală și SHP la 4-5 săptămâni după intervenția chirurgicală. Majoritatea cercetărilor, efectuate cu scop de a elucidă mecanismele fiziopatologice care stau la baza dezvoltării SHP, au fost concentrate pe rolul substanțelor vasoactive cum ar fi oxidul nitric (NO), monoxidul de carbon (CO), endotelina-1 (ET-1) și factorul de necroză tumorală- α (TNF- α).

Rolul principal în patofiziologia vasodilatației sistemice și splanhnice este deținut de NO, care este sintetizat din L-arginină sub acțiunea NO-sintetazei (NOS). Sunt cunoscute trei forme isomerică ale acestei enzime: NOS inductibilă (iNOS), NOS endotelială (eNOS) și NOS neuronală (nNOS). Fiind eliberat de celulele endoteliale, NO prin difuzie pătrunde în musculatura netedă a vaselor sanguine, unde stimulează producerea de guanilil monofosfat ciclic (cGMP) solubil care, la rândul său, activează kinazele dependente de cGMP și,

ulterior, are loc activarea catenelor scurte de miozină. Prin cascada acestor mecanisme complexe se obține vasodilatația.

Există mai multe dovezi care sugerează că NO joacă un rol important în patogeniza SHP. Nivelurile de NO expirat sunt crescute la pacienții cu ciroză hepatică și SHP, comparativ cu lotul martor de pacienți cu ciroză hepatică fără prezența SHP și aceste niveluri corelează cu PaO_2 [16]. S-a constatat că sinteza și metabolizarea în plămâni, atât a iNOS, cât și a eNOS sunt perturbate la animalele cu ciroză hepatică și SHP. Mai mult decât atât, inhibarea NOS cu metilester de NG-nitro-L-arginină (L-NAME) îmbunătățește oxigenarea la animalele cu ciroză [17,18].

iNOS, endotoxemia și TNF- α . Cercetările experimentale au constatat că iNOS este detectată, în cea mai mare parte, în musculatura netedă a circulației sistemice și, probabil, că ea nu participă într-o măsură importantă în vasodilatația regională în ciroza hepatică. Cu toate acestea, H. Nunes, D. Lebrech și coaut. au demonstrat că la șobolanii experimentali cu ciroză hepatică și SHP, iNOS este localizată în macrofagele intravasculare din plămâni [17]. Sub acțiunea endotoxinelor are loc activizarea acestor macrofage, care produc citokine proinflamatorii, una din cea mai importantă fiind TNF- α . Iar TNF- α , la rândul lui, influențează sinteza iNOS. Rolul TNF- α în SHP a fost dovedit experimental. L. Liu și coaut. au observat că administrarea anticorpilor monoclonali TNF- α îmbunătățește oxigenarea în ciroza hepatică [19], iar pentoxifilina care este un inhibitor al fosfodiesterazei nespecifice, și care blochează sinteza de TNF- α , previne dezvoltarea SHP la animalele experimentale cu ciroză hepatică, obținută în urma liganzării ductului biliar [20]. H.R. Kianifar și coaut. au administrat pentoxifilină în doză de 20 mg/kg/zi la copiii cu ciroză hepatică, pe o durată de 3 luni. Ei au cercetat presiunea parțială a oxigenului, saturația cu oxigen și gradientul alveolar-arterial al oxigenului inițial și la finele tratamentului, ajungând la concluzia că administrarea pentoxifilinei ameliorează acești indici, îndeosebi, în stadiile precoce ale SHP [21].

Prin urmare, s-a presupus că endotoxemia pulmonară, cauzată de translocarea bacteriană din intestine, este responsabilă de creșterea nivelurilor de TNF- α . Translocarea bacteriană este un fenomen caracteristic pentru ciroza hepatică, care are loc la 70% dintre animalele cercetate experimental și aproximativ la 30% pacienți cu ciroză hepatică Child-Pugh clasa C [22]. Fagocitoza intravasculară pulmonară în ciroze hepatice este crescută, iar absorbția lipopolizaharidelor este de 5 ori mai mare, comparativ cu grupul de control [23]. Aceste rezultate susțin ideea precum că endotoxemia pulmonară joacă un rol central în evoluția SHP, iar decontaminarea intestinală cu norfloxacină normalizează expresia iNOS și ameliorează evoluția SHP în ciroza hepatică.

eNOS și ET-1. ET-1 este eliberată de celulele endoteliale și poate cauza atât vasoconstricție, cât și vasodilatație. Se știe că receptorii ET_A și ET_B de pe celulele musculaturii netede ale vaselor sanguine mediază vasoconstricția, însă activarea receptorilor ET_B de pe celulele endoteliale cauzează vasodilatație mediată de NO [24, 25]. Activarea receptorilor endoteliali ET_B în circulația pulmonară, probabil, joacă un rol important în patogeniza SHP. Rezultatele studiilor

mai multor cercetători au dovedit că în cirozele hepatice, nivelurile plasmatiche ale ET-1 sunt elevate, iar la pacienții la care se depistează vasodilatații intrapulmonare ele sunt și mai înalte [26, 27, 28]. De asemenea, s-a constatat faptul că după efectuarea ligaturării ductului biliar, dar până la etapa de dezvoltare a cirozei, celulele hepatice stelate și colangiocitele devin surse importante de ET-1 [29, 30]. Mai mult decât atât, perfuzarea ET-1 în circulația periferică la subiecții sănătoși provoacă vasoconstricție, iar la pacienții cu ciroză avansată dimpotrivă – vasodilatație [31]. De asemenea, s-a constatat că în ciroza hepatică și în hipertensiunea portală expresia receptorilor ET_B în vasele pulmonare este crescută, ceea ce nu are loc și în circulația sistemică [32]. Astfel, ET-1 care este produsă pe fundalul unui ficat afectat, provoacă activarea receptorilor ET_B din plămâni, rezultând vasodilatație mediată de NO prin intermediul eNOS pulmonare [33]. În acord cu această constatare, blocarea selectivă a receptorilor ET_B inhibă activarea eNOS pulmonare și ameliorează evoluția SHP la șobolanii experimentali cu ligaturarea ductului biliar [34, 35]. Cu toate acestea, majoritatea cercetătorilor care activează în acest domeniu, sunt de acord cu părerea că sunt necesare studii clinice suplimentare, în care ar fi utilizată administrarea medicamentelor cu scop de a bloca receptorii ET_B la bolnavii cu SHP cirogen.

Monooxidul de carbon. CO mediază vasodilatația într-un mod similar cu NO prin stimularea producției de GMPc în celulele musculare netede ale vaselor. Nivelurile arteriale de carboxihemoglobină sunt ridicate la pacienții cu SHP, sugerând că CO ar putea contribui la dezvoltarea vasodilatației la această categorie de pacienți [36]. CO este produs, mai ales din degradarea hemului din hem-oxigenază (HO), care reprezintă o enzimă existentă în două forme: inductibilă (HO-1) și constitutivă (HO-2). La persoanele sănătoase, valorile enzimei HO-1 au fost depistate scăzute în plămâni atât în celulele endoteliale pulmonare, cât și în macrofagele intravasculare, pe când în ciroza hepatică experimentală expresia HO-1 în plămâni este crescută [37]. Mai mult decât atât, inhibarea HO poate îmbunătăți schimbul de gaze și gradul vasodilatației intrapulmonare în SHP obținut experimental.

Angiogeneza pulmonară. Există suficiente dovezi care indică asupra faptului că dilatarea vasculară pulmonară nu este singurul mecanism, care cauzează tulburări gazoase în SHP. Angiogeneza splanhnică și cea pulmonară au fost documentate în ciroza hepatică experimentală și în hipertensiunea portală [38, 39]. Hipoxia și capacitatea de difuziune nu se îmbunătățesc semnificativ la pacienții după transplant de ficat, iar acest lucru poate fi atribuit prezenței proliferării capilare pulmonare, care a fost documentată în studii post-mortem la pacienții cu SHP [40, 41]. Mai multe studii recente au sugerat ideea precum că angiogeneza pulmonară în SHP experimental poate fi rezultatul acumulării monocitelor pulmonare intravasculare, ceea ce duce la activarea factorului endotelial vascular dependent de creștere, iar inhibarea acestui mecanism îmbunătățește schimbul gazos [42, 43]. Acumularea sporită de monocite poate fi cauzată de nivelul crescut de TNF-α datorită translocăției bacteriene și/sau modificărilor expresiei genetice ale citokinelor. Deși nu există nicio dovadă directă că aceste anomalii se răsfrâng asupra declanșării și evoluției SHP, un

studiu recent care a inclus pacienți cu SHP a identificat implicarea mai multor gene în reglarea angiogenezei, sprijinind ideea că pacienții cu risc genetic crescut al angiogenezei ar putea dezvolta SHP [44].

Diagnosticarea SHP

Se suspectează SHP atunci, când la un pacient cu patologie hepatică avansată apare dispnee, care este prezentă la 50% de bolnavi cu SHP. Când PaO₂ are valori peste 70 mm Hg, pacienții cu SHP nu prezintă dispnee marcată, iar în formele manifeste severe se evidențiază stigmatele hipoxemiei cronice: dispnee, cianoză de tip central, degete hipocratice. Pentru SHP sunt caracteristice două semne patognomonice: platipneea și ortodeoxia. Platipneea reprezintă dispneea apărută sau agravată la trecerea pacientului din clinostatism în ortostatism, iar ortodeoxia se definește prin desaturarea în oxigen cu minim 10% din inițial în aceleași condiții. Modificările respiratorii sunt determinate la 80% dintre pacienții cu SHP. Platipneea și ortodeoxia se explică prin faptul că dilatățile vasculare pulmonare sunt localizate preponderent la bazele pulmonare, unde, sub efectul presiunii hidrostatice, tind să se dilate suplimentar în ortostatism, determinând creșterea și încetinirea circulației sângelui la acest nivel – astfel se agravează hipoxemia. [45]. Degetele hipocratice sunt frecvent întâlnite în SHP. Într-un studiu s-a arătat că circa 50% dintre bolnavii cu SHP au degete hipocratice, în timp ce pacienții cu ciroză hepatică fără SHP se întâlnesc numai în 2% cazuri [46]. Această diferență uimitoare indică asupra faptului că SHP trebuie suspectat de fiecare dată, când la un pacient cu ciroză hepatică se depistează degete hipocratice. Teleangioectaziile hepatice sunt frecvent întâlnite în SHP, dar nu a fost constatată o diferență semnificativă între pacienții cu ciroză hepatică cu sau fără SHP [8]. Diagnosticul de SHP poate fi confirmat în cazul, în care s-a demonstrat că afectarea schimbului de gaze la un pacient cu boală hepatică se datorează dilatării vasculare pulmonare. În cele mai multe cazuri, rezultatele afectării schimbului de gaze sangvine și utilizarea unei metode instrumentale de detectare a șunturilor intrapulmonare sunt suficiente pentru a confirma diagnosticul, în lipsa altei boli cardio-respiratorii primare.

Determinarea hipoxemiei. Pulsoximetria poate fi un instrument util de monitorizare a SHP în condiții de ambulator ca o metodă de screening pentru SHP la pacienții cu ciroză hepatică, cu o valoare normală de peste 97%, oferind o sensibilitate mare și specificitate moderată pentru o presiune parțială arterială a oxigenului (PaO₂) mai mică de 70 mm Hg, dar este mai puțin sensibilă în formele ușoare de SHP [47, 48]. Cu toate acestea, în scopul de a confirma diagnosticul, este necesar de a efectua manevre statice speciale pentru a aprecia prezența ortodeoxiei. Nu s-a clarificat până la sfârșit care este nivelul modificărilor schimbului de gaze de la care poate fi considerat SHP. Cel mai sensibil marker este considerat creșterea gradientului de presiune alveolo-arterial (PA-aO₂). Valorile de referință recomandate pentru diagnosticul de SHP sunt următoarele: pentru PaO₂ ≤ 80 mmHg, iar pentru PA-aO₂ ≥ 15 mm Hg [10]. Conform criteriilor ERS Task Force, gradul afectării schimburilor gazoase la nivel pulmonar prin determinarea PaO₂ este cuantificat astfel [2]:

- grad ușor: $\text{PaO}_2 > 80$ mm Hg;
- grad mediu: $\text{PaO}_2 < 80$ până la ≥ 60 mm Hg;
- grad sever: $\text{PaO}_2 < 60$ până la ≥ 50 mm Hg;
- grad foarte sever: $\text{PaO}_2 < 50$ mm Hg.

Pentru a evita calculele complexe de corectare a PA-aO_2 , care trebuie efectuată odată cu vârsta, la pacienții care au împlinit vârsta de 64 de ani, trebuie luate în considerație următoarele valori de referință: pentru $\text{PaO}_2 \leq 70$ mm Hg, iar pentru $\text{PA-aO}_2 \geq 20$ mm Hg [2].

Metode de diagnosticare a vasodilatației pulmonare

Cele mai valoroase metode de detectare a dilatațiilor vasculare intrapulmonare sunt ecocardiografia cu contrast (EcoCGC), scintigrafia pulmonară de perfuzie cu albumină marcată cu Tc^{99} și arteriografia pulmonară.

EcoCGC este cea mai utilizată metodă de diagnosticare a SHP și constă în injectarea în vena cubitală a unei substanțe de contrast care, anterior, este bine agitată pentru a obține microbule, în timp ce camerele cardiace sunt vizualizate printr-o abordare ecocardiografică transtoracică. În mod normal, aceste bule care au în diametru > 25 μm , sunt prinse în patul capilar al alveolelor, atunci când vasele pulmonare au un diametru de 5-8 μm . Prin urmare, apariția lor în atrul stâng după administrarea intravenoasă sugerează că vasodilatația pulmonară le-a permis acestor microbule să traverseze patul capilar, ajungând în partea stângă a inimii. În cazul în care există șunturi dreapta-stânga opacifierea părții stângi a cordului apare precoce, adică în primele 3 cicluri, iar în cazul șunturilor intrapulmonare - tardiv [9, 49].

Trebuie de menționat faptul că calitatea imaginii cordului este mai bună și sensibilitatea este mai mare la utilizarea ecocardiografiei transesofagiene cu contrast. Însă aplicarea acestor metode nu poate fi efectuată la pacienții cu varice esofagiene din cauza riscului de hemoragie.

EcoCGC are și unele dezavantaje: imposibilitatea evaluării severității modificărilor vasculare pulmonare, rezultatele fals pozitive, lipsa posibilității de diferențiere între vasodilatație și șunturile intrapulmonare.

Scintigrafia pulmonară de perfuzie se realizează prin injectarea intravenoasă a macroagregatelor de albumină marcate cu Tc^{99} cu diametrul de 10-90 μm pentru a fi reținute la nivelul capilarelor pulmonare normale. Astfel, detectarea unei cantități semnificative de radioactivități în creier sau rinichi sugerează o vasodilatație intrapulmonară sau șunturi intracardiace. Scintigrafia pulmonară de perfuzie pare a fi o metodă foarte specifică, dar mai puțin sensibilă decât EcoCGC pentru a detecta dilatarea intrapulmonară în cadrul SHP [50].

Radiografia toracelui poate fi normală sau poate prezenta desen vascular intensificat în ariile pulmonare inferioare. Tomografia computerizată de înaltă rezoluție este utilă pentru excluderea bolilor pulmonare infiltrative, însă lipsa de anomalii vasculare nu exclude definitiv diagnosticul de SHP. Angiografia pulmonară poate fi normală în SHP și rareori este necesară. Ea este, totuși, utilă la pacienții, la care se suspectează un șunt arterio-venos larg, de exemplu, la pacienții care nu răspund bine la terapia cu oxigen ($\text{PaO}_2 < 300$ mm Hg la inhalarea a 100% de O_2). Acești pacienți, uneori, beneficiază de embolizarea radiologică a șuntului [51].

Tratamentul SHP

În prezent, nu există metode eficiente de tratament medicamentos pentru SHP [6]. Mai mult ca atât, anterior SHP a fost considerat ca o contraindicație pentru transplantul hepatic din cauza complicațiilor grave intraoperatorii și postoperatorii. Însă, actualmente transplantul hepatic este recunoscut ca singura opțiune eficientă de tratament pentru pacienții cu această afecțiune, cauzată de ciroza hepatică.

Deși s-au efectuat mai multe investigații, niciun tratament medical nu s-a dovedit a fi pe deplin eficient. Terapia medicamentoasă a fost direcționată spre blocarea producerii sau eliberării de endotelină la nivel hepatic, modularea producției de oxid nitric, în special la nivel pulmonar și contracararea producției excesive și a efectelor nedorite ale $\text{TNF-}\alpha$. Au fost făcute mai multe încercări pentru a inhiba dezvoltarea SHP prin administrarea metilesterului de NG-nitro-L-arginină, care este un inhibitor al sintezei de oxid nitric, utilizarea albastrului de metilen, care este un inhibitor al guanilatciclazei [52], aspirinei [53], somatostatinei [54, 55], almitrinei [56], N-acetilcisteinei [57], indometacinei [58], usturoiului (*Allium sativum*) [59, 60], micofenolatului mofetil (un inhibitor al angiogenezei și a producției de oxid nitric) [61], pentoxifilinei [62], utilizarea TIPS-ului pentru descreșterea presiunii portale [63, 64, 65] și administrarea antibioterapiei pentru a reduce translocarea bacteriană din intestin [66].

Pentoxifilina este un inhibitor al fosfodiesterazei ne-specifice, care inhibă nespecific $\text{TNF-}\alpha$ [67, 21]. Ea posedă, de asemenea, și alte proprietăți antiinflamatorii, cum ar fi inhibarea proteinei-1 monocitare chemoattractive (MCP-1), proteinei-1 macrofagane inhibitoare (MIP-1), interleukinei-6 și interleukinei-8, scăderea expresiei moleculelor de adeziune și scăderea activității și proliferării neutrofililor [68, 69, 70, 71]. Pentoxifilina a fost utilizată pe scară largă în bolile vasculare periferice cum ar fi claudicația intermitentă [72] și în demența vasculară [73]. Actualmente, se consideră că în ultimul deceniu a avut loc renașterea pentoxifilinei în tratamentul bolilor interne și, îndeosebi, în patologia hepatică: se administrează în asociere cu corticosteroizi în hepatita alcoolică grație acțiunii ei asupra $\text{TNF-}\alpha$ [74], iar în ciroza hepatică se utilizează pentru tratamentul SHP. Administrarea pentoxifilinei în SHP este justificată datorită acțiunii ei asupra $\text{TNF-}\alpha$ și este realizat efectul inhibitor asupra iNOS, care duce la scăderea ulterioară a sintezei NO. Pe de altă parte, s-a constatat că pentoxifilina participă la reglarea angiogenezei, iar administrarea ei împiedică dezvoltarea SHP [75]. B. Sztrymf și coaut. au efectuat un studiu experimental pe șobolanii cu ciroze hepatice, induse de ligaturarea ductului biliar comun [20]. În acest studiu, șobolanii tratați cu pentoxifilină au fost protejați de dezvoltarea SHP. S-a constatat că la șobolanii tratați cu pentoxifilină, concentrația în sânge a $\text{TNF-}\alpha$ și exprimarea iNOS au fost semnificativ reduse, comparativ cu șobolanii cirofici, care nu au administrat pentoxifilină. Un alt studiu experimental a demonstrat că administrarea pentoxifilinei timp de 2 săptămâni la șobolanii cu ciroză hepatică după ligaturarea ductului biliar comun a îmbunătățit SHP și schimbul de gaze [76]. La șobolanii tratați cu pentoxifilină a diminuat activitatea NOS, a scăzut expresia receptorilor

ET_B în pulmoni și, parțial, a descrescut concentrația serică a TNF- α . J. Zhang și coaut. au demonstrat rolul esențial al angiogenezei microvasculare pulmonare în patogeneza SHP prin activarea factorului de creștere endotelial-vascular (VEGF-A). Tratamentul cu pentoxifilină a redus microvascularizarea pulmonară sporită în SHP, a diminuat infiltrația monocitară și a contribuit la ameliorarea reglării activității VEGF-A [76].

În pofida cercetărilor care arată că administrarea pentoxifilinei are efect benefic asupra evoluției SHP la animalele experimentale, câteva studii efectuate la pacienții cu ciroză hepatică și SHP au dat dovadă de rezultate contradictorii. Într-un studiu clinic nerandomizat de administrare a pentoxifilinei timp de 3 luni (400 mg de 3 ori pe zi) la 9 pacienți cu ciroză hepatică și SHP, s-a obținut un efect benefic al acestui medicament în ameliorarea dispneei, eritemului palmar și a cianozei. Terapia cu pentoxifilină, de asemenea, s-a asociat cu o ameliorare semnificativă a PaO₂ și a scăzut nivelul median al TNF- α , fără reacții adverse semnificative [77]. Aceste rezultate au fost confirmate într-un alt studiu care a arătat că terapia de 3 luni cu pentoxifilină (20 mg/kg pe zi) duce la creșterea PaO₂, îmbunătățirea saturației cu oxigen și gradientului de presiune alveolo-arterial la copii și adolescenți cu ciroză hepatică, deși administrarea pentoxifilinei nu a reușit să amelioreze simptomele clinice cum ar fi dispneea și cianoza [21]. După întreruperea terapiei cu pentoxifilină a scăzut PaO₂, iar gradientul de presiune alveolo-arterial a crescut semnificativ. Cu toate acestea, R. Tanikella și coaut. nu au putut găsi nicio ameliorare clinică a pacienților cu ciroză hepatică și SHP după terapia cu pentoxifilină (400 mg o dată pe zi, pe cale orală, timp de 7 zile, urmată de 400 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile și apoi 400 mg de trei ori pe zi, timp de 42 de zile). Nivelul sanguin al TNF- α nu a fost modificat semnificativ nici înainte, nici după tratamentul cu pentoxifilină. Nu s-au obținut rezultatele dorite, probabil, din cauza toleranței scăzute a pentoxifilinei și apariției efectelor adverse, care au impus scăderea dozei de administrare a medicamentului [62].

În pofida acestor rezultate relativ favorabile, la ora actuală nu există studii randomizate, placebo-controlate cu referire la utilizarea pentoxifilinei la pacienții cu SHP.

Albastru de metilen a fost folosit în medicină în calitate de agent de contrast cu scop de diagnostic, cum ar fi cromoscopy [78], pentru tratamentul metemoglobinemiei și, recent, pentru tratamentul șocului septic, datorită efectului său inhibitor asupra vasodilației induse de NO [79]. Efectul vasoconstrictor al albastrului de metilen rezultă din inhibarea activării de către NO a guanilatciclazei. Un studiu efectuat pe animale a arătat că albastru de metilen îmbunătățește PaO₂ și gradientul de presiune alveolo-arterial la șobolanii cu ductul biliar comun ligaturat. Acest studiu a demonstrat că terapia cu albastru de metilen reduce proliferarea capilarelor alveolare și angiogeneza în patologia hepatică avansată [80]. Prima comunicare de aplicare clinică cu succes a albastrului de metilen în tratamentul SHP la un pacient cu ciroză alcoolică a fost prezentată în 1994 [81]. PaO₂ și SaO₂ s-a îmbunătățit în mod semnificativ după administrarea în bolus intravenos a albastrului de metilen (3 mg/kg). Ulterior, Schenk și coaut. au administrat i/v albastru de metilen

(de asemenea 3 mg/kg) la 7 pacienți cu SHP și a fost raportat un efect benefic asupra schimbului de gaze [52]. Cercetările lor au arătat că sub acțiunea albastrului de metilen s-a redus debitul cardiac, a descrescut presiunea în artera pulmonară și a crescut atât rezistența vasculară sistemică, cât și rezistența vasculară pulmonară.

Este interesant studiul, în care autorii au utilizat albastru de metilen la un pacient cu ciroză hepatică și SHP și în perioada de după transplant de ficat pentru îmbunătățirea schimbului de gaze pulmonare și sistarea ventilației mecanice. Ei au concluzionat că albastru de metilen poate fi utilizat pentru a îmbunătăți hipoxemia și pentru a reduce complicațiile post-transplant [82]. Ameliorarea SHP pe fundalul administrării albastrului de metilen în aceste studii pot fi atribuite efectului său inhibitor asupra activității NOS și reducerii ulterioare a NO, care este un vasodilatator puternic al vascularizației pulmonare. Mai mult ca atât, administrarea albastrului de metilen ameliorează angiogeneza, care reprezintă un alt mecanism principal în dezvoltarea SHP, eventual, acționând prin inhibarea VEGF și factorului trombocitar de creștere (PDGF) [80]. Ca și în cazul administrării pentoxifilinei, nu a fost efectuat niciun studiu placebo-controlat pentru a investiga utilizarea albastrului de metilen la pacienții cu SHP.

Norfloxacină. Translocarea bacteriană din intestin în organismul uman este un fenomen bine cunoscut în ciroza hepatică, care are loc ca urmare a perturbării barierelor mucoasei intestinale în asociere cu dereglările de apărare ale gazdei. S-a presupus că translocarea bacteriană poate afecta plămânii și poate influența dezvoltarea de SHP. În condițiile unui ficat normal endotoxinele bacteriene sunt filtrate și detoxificate de celulele Kupffer din ficat, pe când în cazul ficatului compromis, de exemplu în ciroza hepatică, ele pot pătrunde în plămâni. Macrofagele activate ale sistemului pulmonar încearcă să compenseze activitatea insuficientă a celulelor hepatice și încep să secrete mai multe citokine și NO. De fapt, s-a dovedit că sinteza NO este crescută în teritoriul vascular pulmonar la șobolanii cu ciroză hepatică, care apare secundar supraexpresiei de NOS în macrofagele pulmonare. De aici a apărut ideea precum că tratamentul administrat împotriva suprapopulării bacteriene din intestin ar preveni translocarea bacteriană și ar diminua exprimarea SHP prin supresia sintezei de NO. Norfloxacină, fiind un medicament antibacterian din grupul chinolonelor, este activă împotriva bacteriilor gramnegative și a fost recomandată pentru prevenirea translocăției bacteriene. S-a constatat că administrarea norfloxacină la șobolanii cu ciroză hepatică dobândită în urma ligaturării ductului biliar comun reduce translocarea bacteriană spre plămâni, scade activitatea macrofagelor pulmonare, diminuând activitatea NOS [22]. Mai mulți cercetători au ajuns la concluzia că terapia cu norfloxacină poate ameliora severitatea SHP. Añel și Sheagren au raportat o îmbunătățire a SHP la bolnavii cu ciroză hepatică după administrarea orală de norfloxacină (400 mg de 2 ori pe zi) [83]. Un studiu clinic pilot randomizat încrucișat, în care a fost administrată norfloxacină în doză de 400 mg, de patru ori pe zi, timp de 1 lună nu a demonstrat nicio îmbunătățire a SHP la pacienții cu ciroză hepatică. Autorii acestui studiu au ajuns la concluzia că modificările patofiziologice în SHP

pot fi prevenite prin administrarea norfloxacinii, după cum s-a demonstrat pe modelele animalelor experimentale, dar în studiile umane efectuate la pacienții cu ciroză hepatică reversibilitatea SHP deocamdată nu este încă dovedită [84].

Usturoiul (*Allium sativum*) este un remediu naturistic, folosit încă din antichitate care este, de asemenea, frecvent utilizat în produsele alimentare de zi cu zi în toată lumea. Indiferent de mecanismul de bază, usturoiul a fost utilizat la pacienții cu SHP. S-a constatat o îmbunătățire a SHP la 15 pacienți cu ciroză hepatică în urma utilizării cu scop terapeutic a usturoiului timp de 6 luni. La finele curei de tratament s-a ameliorat semnificativ oxigenarea arterială și a fost constatată o scădere subiectivă a simptomelor clinice [59]. G.A. Abrams și M.B. Fallon au ajuns la concluzia că terapia cu usturoi duce la redistribuirea fluxului sanguin pulmonar în porțiunile medii și apicale ale plămânilor și, ca urmare, apare o vasodilatație intrapulmonară uniformă [59]. Un alt studiu clinic randomizat, efectuat de B.K. De și coaut. au confirmat efectele benefice ale capsulelor de usturoi în ameliorarea evoluției SHP [85]. Conform rezultatelor acestei cercetări, utilizarea usturoiului timp de 18 luni la pacienții cu ciroză hepatică și SHP a dus la o ameliorare a PaO_2 , a gradientului de presiune alveolar-arterială și a regresiei SHP la două treimi de pacienți.

Inhibarea sintezei NO. După cum s-a menționat mai sus, nivelul crescut de NO joacă un rol important în patogeneza vasodilatației pulmonare în SHP. Prin urmare, s-a presupus că acțiunea asupra sintezei de NO ar fi o opțiune terapeutică de perspectivă în tratamentul SHP. H. Nunes, D. Lebreș și coaut., pentru prevenirea SHP la șobolanii cu ciroză hepatică au administrat NG-nitro-L-arginină metil ester (L-NAME), care este un inhibitor al activității NOS și au obținut o reducere a sintezei NO, urmată de prevenirea dezvoltării SHP [17]. T.J. Diao, X. Chen, L.H. Deng și coaut., administrând L-NAME la șobolanii cu ciroză hepatică, au obținut o ameliorare a SHP [86].

Quercetin (3,5,7,3,4-flavone) este unul din cei mai importanți flavonoizi și are mai multe efecte benefice asupra sănătății umane. Flavonoizii se găsesc în fructe, legume, ceai, vin și ei posedă efecte antioxidante. Conform mai multor cercetări, factorul nuclear-kB (NF-kB) este implicat în patogeneza SHP, la baza mecanismului căruia stă migrarea NF-kB către nucleu și, ca urmare, are loc modificarea ulterioară a expresiei NOS și a hemoxigenazei-1. Quercetin a fost administrat șobolanilor cu ciroză hepatică și a fost determinată o eficacitate sporită în ameliorarea stresului oxidativ, translocării nucleare a NF-kB, expresiei NOS, a hemoxigenazei-1 și ai receptorilor ET_B care, în cele din urmă, duce la ameliorarea SHP [87]. Quercetin, de asemenea, a redus expresia ET-1, care ulterior a contribuit la ameliorarea NOS și a SHP.

Micofenolat mofetil este un agent imunosupresor care este frecvent utilizat în perioada posttransplant și în alte boli la baza patogeniei cărora stă un mecanism autoimun. Micofenolatul mofetil inhibă producția de NO prin blocarea TNF- α și a interferonului- γ în celulele endoteliale, prin acest mecanism contribuind la ameliorarea SHP. Mai mult decât atât, micofenolatul mofetil ameliorează evoluția SHP prin

reducerea ET-1 care, la rândul ei, inhibă activitatea NOS. Trebuie să remarcăm faptul că micofenolatul mofetil poate inhiba angiogeneza prin efectul său inhibitor marcat asupra celulelor endoteliale și asupra proliferării fibroblastilor. În literatura de specialitate, există un studiu în care este menționată ameliorarea SHP după utilizarea micofenolatului mofetil în doză de 500 mg, de două ori pe zi [88]. Micofenolatul mofetil ameliorează semnificativ semnele clinice, inclusiv cianoza și teleangioectaziile hepatice. Se consideră că cercetările micofenolatului mofetil în SHP sunt de perspectivă, însă nu este binevenit efectul imunosupresor al acestui medicament în patologia hepatică de etiologie virală.

Sorafenibul este un inhibitor kinazic cu țintă multiplă, demonstrând proprietăți atât antiproliferative, cât și antiangiogenice *in vitro* și *in vivo*. Sorafenib inhibă creșterea tumorală la un spectru larg de tumori umane, urmată de o scădere a angiogenezei tumorale. Sorafenib inhibă activitatea țintelor tumorale intracelulare (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT și FLT-3) și a celor prezente în vascularizarea tumorală, cum ar fi factorul de creștere endotelial vascular (VEGF, VEGFR-2, VEGFR-3) și factorul de creștere derivat din plachete (PDGFR- β). Kinazele RAF sunt serin/treonin kinaze, iar c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 și PDGFR- β sunt receptori tirozin kinazici [89]. În prezent, el este utilizat ca medicament antiangiogenic la pacienții cu carcinom hepatocelular și alte tumori solide. Sorafenibul a fost folosit cu succes la șobolanii cu ciroză hepatică pentru prevenirea SHP și a fost demonstrată o reducere a gradientului de presiune alveolar-arterială și o reducere a gradului de șuntare intrapulmonară. Aceste modificări benefice au fost, de asemenea, însoțite de reducerea angiogenezei intrapulmonare prin reducerea nivelului plasmatic de VEGF și atenuarea expresiei mRNA VEGF și a receptorilor-2 a VEGF [90]. J.M. Theysohn, J.F. Schlaak, S. Müller, și coaut. au evaluat pacienții cu carcinom hepatocelular avansat, complicat cu SHP și au confirmat efectele benefice ale sorafenibului în reducerea șuntării intrapulmonare [91].

Iloprost este un analog sintetic al prostacilinei (PGI_2), care este folosit frecvent în tratamentul hipertensiunii pulmonare, fiind administrat intavenos. PGI_2 este sintetizată și eliberată de celulele endoteliale pulmonare și contribuie la creșterea concentrației intracelulare de adenozin monofosfat ciclic (cAMP), cauzând o vasodilatație în circulația pulmonară și sistemică prin relaxarea musculaturii netede și prevenirea agregării plachetare. În tratamentul HTP este aprobată utilizarea iloprostului pe cale inhalatorie. S. Krug, H.-J. Seyfarth, A. Hagendorff și H. Wirtz au administrat iloprost pe cale inhalatorie în tratamentul SHP în perioada post-transplant și a fost constatată ameliorarea simptomelor clinice și a hipoxemiei [92].

Vercelino R. și coaut. au utilizat N-acetilcisteina la șobolanii cu ciroză hepatică și SHP și au observat că administrarea acestui preparat ameliorează hipoxemia și reduce vasodilatația pulmonară [57]. Acest studiu a constatat că administrarea intraperitoneală a N-acetilcisteinei la șobolanii cu ciroză hepatică, cauzată de ligaturarea ductului biliar, a fost însoțită de inhibarea producției de nitrați, comparativ cu grupul de control. Mai mult ca atât, activitatea superoxid-dismutazei, care reprezintă un marker al stresului oxidativ, a fost redusă

la șobolanii cu ciroză hepatică, iar administrarea N-acetilcisteinei restabilește activitatea acestui ferment.

Esterul fenetil al acidului cafeinic este un antioxidant cu efect antiinflamator, care reduce sinteza de NO și inhibă fibroza pulmonară. A. Tekin și coaut. au demonstrat efectul benefic al esterului fenetil al acidului cafeinic în administrare intraperitoneală: s-a redus nivelul plasmatic al NO, s-a ameliorat simptomatologia SHP și mortalitatea șobolanilor cu ciroză hepatică incluși în studiu [93].

Concluzii

Vasodilatația pulmonară în SHP este mediată de câteva substanțe endogene vasoactive, cele mai valoroase fiind ET-1 și NO. Ficatul lezat contribuie la stimularea eliberării ET-1, care la rândul ei crește expresia receptorilor ET_B în celulele endoteliale pulmonare. Activarea receptorilor ET_B implică enzima eNOS, după care producția de NO sporește. Ulterior, are loc difuzia NO în mușchii netezi ai vaselor sanguine, care cauzează vasodilatația. În plus, intensificarea fagocitozei endotoxinelor bacteriene intensifică activitatea iNOS, ceea ce contribuie, de asemenea, la creșterea producției de NO. Pe de altă parte, translocarea bacteriană și acumularea ulterioară de monocite poate stimula, de asemenea, angiogeneza pulmonară în SHP, care poate fi controlată, în parte, de factori genetici. Cele expuse mai sus indică asupra faptului că la etapa actuală este necesară efectuarea unor studii noi, cu utilizarea medicamentelor, care ar acționa asupra mecanismelor dezvoltării SHP.

În pofida rezultatelor promițătoare ale tratamentului SHP cu mai multe medicamente, nu s-au reușit unele generalizări din cauza lipsei unor studii clinice randomizate. Medicamente de perspectivă sunt considerate pentoxifilina, albastru de metilen și micofenolatul mofetil. Este necesar ca în studiile ulterioare, care vor viza tratamentul medicamentos al SHP, să fie luate în considerație modificările fiziopatologice care stau la baza acestui sindrom. În prezent, cea mai eficientă metodă de tratament este transplantul hepatic.

References

1. Pham DM, Subramanian R, Parekh S. Coexisting hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: implications for liver transplantation. *J. Clin. Gastroenterol.* 2010;44:e136-40.
2. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, et al. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur. Respir. J.* 2004;24:861-80.
3. Feng G, Rong H. The role of hemodynamic and vasoactive substances on hepatopulmonary syndrome. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2014;18:380-386.
4. Maganty K, Ghanta R, Bejarano P, et al. Liver transplantation for hepatopulmonary syndrome due to noncirrhotic portal hypertension. *Transplant. Proc.* 2011;43:2814-16.
5. De BK, Sen S, Biswas PK, et al. Occurrence of hepatopulmonary syndrome in Budd-Chiari syndrome and the role of venous decompression. *Gastroenterology.* 2002;122:897-903.
6. Tumgor G. Cirrhosis and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014;20(10):2586-2594.
7. Sari S, Oguz D, Sucak T, et al. Hepatopulmonary syndrome in children with cirrhotic and non-cirrhotic portal hypertension: a single-center experience. *Dig. Dis. Sci.* 2012;57:175-181.
8. Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, et al. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology.* 2008;135:1168-75.
9. Lenci I, Alvir A, Manzia TM, et al. Saline contrast echocardiography in patients with hepatopulmonary syndrome awaiting Liver transplantation. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2009;22:89-94.
10. Grace JA, Angus PW. Hepatopulmonary syndrome: Update on recent advances in pathophysiology, investigation, and treatment. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2013;28:213-219.
11. Möller S, Krag A, Madsen JL, et al. Pulmonary dysfunction and hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int.* 2009;29:1528-37.
12. Flückiger M. Vorkommen von trommelschlegelförmigen Fingerendphalangen ohne chronische Veränderungen an den Lungen oder am Herzen. *Wien Med Wochenschr.* 1884;49:1457-8.
13. Berthelot P, Walker JG, Sherlock S, et al. Arterial changes in the lungs in cirrhosis of the liver - lung spider nevi. *N. Engl. J. Med.* 1966;274:291-8.
14. Katsuta Y, Honma H, Zhang XJ, et al. Pulmonary blood transit time and impaired arterial oxygenation in patients with chronic liver disease. *J. Gastroenterol.* 2005;40:57-63.
15. Babbs C, Warnes TW, Haboubi NY. Non-cirrhotic portal hypertension with hypoxaemia. *Gut.* 1988;29:129-31.
16. Rolla G, Brussino L, Colagrande P, et al. Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology.* 1997;26:842-7.
17. Nunes H, Lebrec D, Mazmanian M, et al. Role of nitric oxide in hepatopulmonary syndrome in cirrhotic rats. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001;164:879-85.
18. Zhang X.-J, Katsuta Y, Akimoto T, et al. Intrapulmonary vascular dilatation and nitric oxide in hypoxemic rats with chronic bile duct ligation. *J. Hepatol.* 2003;39:724-30.
19. Liu L, Liu N, Zhao Z, et al. TNF-alpha neutralisation improves experimental hepatopulmonary syndrome in rats. *Liver Int.* 2012;32:1018-26.
20. Sztrymf B, Rabiller A, Nunes H, et al. Prevention of hepatopulmonary syndrome and hyperdynamic state by pentoxifylline in cirrhotic rats. *Eur. Respir. J.* 2004;23:752-8.
21. Kianifar HR, Khalesi M, Mahmoodi E, et al. Pentoxifylline in hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol.* 2012;18(35):4912-4916.
22. Rabiller A, Nunes H, Lebrec D, et al. Prevention of Gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002;166:514-17.
23. Cirera I, Martin Bauer T, Navasa M, et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.* 2001;34:32-7.
24. Chang SW, Ohara N. Chronic biliary obstruction induces pulmonary intravascular phagocytosis and endotoxin sensitivity in rats. *J. Clin. Invest.* 1994;94:2009-19.
25. Sato K, Oka M, Hasunuma K, et al. Effects of separate and combined ET(A) and ET(B) blockade on ET-1-induced constriction in perfused rat lungs. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 1995;269:L668-72.
26. Davenport AP, O'Reilly G, Molenaar P, et al. Human endothelin receptors characterized using reverse transcriptase-polymerase chain reaction, in situ hybridization, and subtype selective ligands BQ123 and BQ3020: evidence for expression of ETB receptors in human vascular smooth muscle. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1993;22(Suppl. 8):S22-5.
27. Asbert M, Gines A, Gines P, et al. Circulating levels of endothelin in cirrhosis. *Gastroenterology.* 1993;104:1485-91.
28. Luo B, Abrams GA, Fallon MB. Endothelin-1 in the rat bile duct ligation model of hepatopulmonary syndrome: correlation with pulmonary dysfunction. *J. Hepatol.* 1998;29:571-8.
29. Koch DG, Bogatkevich G, Ramshesh V, et al. Elevated levels of endothelin-1 in hepatic venous blood are associated with intrapulmonary vasodilatation in humans. *Dig. Dis. Sci.* 2012;57:516-23.
30. Rockey DC, Fouassier L, Chung JJ, et al. Cellular localization of endothelin-1 and increased production in liver injury in the rat: potential for autocrine and paracrine effects on stellate cells. *Hepatology.* 1998;27:472-80.
31. Luo B, Tang L, Wang Z, et al. Cholangiocyte endothelin 1 and transforming growth factor-1 production in rat experimental hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology.* 2005;129: 682-95.
32. Vaughan RB, Angus PW, Chin-Dusting JPF. Evidence for altered vascular responses to exogenous endothelin-1 in patients with advanced cirrhosis with restoration of the normal vasoconstrictor response following successful liver transplantation. *Gut.* 2003;52:1505-10.
33. Luo B, Liu L, Tang L, et al. Increased pulmonary vascular endothelin B receptor expression and responsiveness to endothelin-1 in cirrhotic and portal hypertensive rats: a potential mechanism in experimental hepatopulmonary syndrome. *J. Hepatol.* 2003;38:556-63.

34. Zhang M, Luo B, Chen SJ, et al. Endothelin-1 stimulation of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 1999;277:944-52.
35. Ling Y, Zhang J, Luo B, et al. The role of endothelin-1 and the endothelin B receptor in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome in the rat. *Hepatology.* 2004;39:1593-602.
36. Zhang J, Ling Y, Tang L, et al. Attenuation of experimental hepatopulmonary syndrome in endothelin B receptor-deficient rats. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2009;296:G704-8.
37. Arguedas MR, Drake BB, Kapoor A, et al. Carboxyhemoglobin levels in cirrhotic patients with and without hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology.* 2005;128:328-33.
38. Carter EP, Hartsfield CL, Miyazono M, et al. Regulation of heme oxygenase-1 by nitric oxide during hepatopulmonary syndrome. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2002;283:346-53.
39. Sumanovski LT, Battegay E, Stumm M, et al. Increased angiogenesis in portal hypertensive rats: role of nitric oxide. *Hepatology.* 1999;29:1044-9.
40. Zhang J, Luo B, Tang L, et al. Pulmonary Angiogenesis in a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology.* 2009;136:1070-80.
41. Battaglia SE, Pretto JJ, Irving LB, et al. Resolution of gas exchange abnormalities and intrapulmonary shunting following liver transplantation. *Hepatology.* 1997;25:1228-32.
42. Martinez-Palli G, Gomez FP, Barbera JA, et al. Sustained low diffusing capacity in hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *World J. Gastroenterol.* 2006;12:5878-83.
43. Thenappan T, Goel A, Marsboom G, et al. A central role for CD68(+) macrophages in hepatopulmonary syndrome: reversal by macrophage depletion. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;183:1080-91.
44. Zhang J, Yang W, Luo B, et al. The role of CX(3)CL1/CX(3)CR1 in pulmonary angiogenesis and intravascular monocyte accumulation in rat experimental hepatopulmonary syndrome. *J. Hepatol.* 2012;57:752-8.
45. Roberts KE, Kawut SM, Krowka MJ, et al. Genetic risk factors for hepatopulmonary syndrome in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology.* 2010;139:130-9.e24.
46. Carol Stanciu. Esențialul în hipertensiunea portală. Iași: Editura Junimea, 2007;302.
47. Fallon MB, Abrams GA. Pulmonary dysfunction in chronic liver disease. *Hepatology.* 2000;32:859-65.
48. Abrams GA, Sanders MK, Fallon MB. Utility of pulse oximetry in the detection of arterial hypoxemia in liver transplant candidates. *Liver Transpl.* 2002;8:391-6.
49. Kochar R, Tanikella R, Fallon MB. Serial pulse oximetry in hepatopulmonary syndrome. *Dig. Dis. Sci.* 2011;56:1862-8.
50. Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, et al. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology.* 1995;109:1283-8.
51. Krowka MJ, Wiseman GA. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO₂ response to 100% oxygen, and brain uptake after (99m)Tc MAA lung scanning. *Chest.* 2000;118:615.
52. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndromes. *Gut.* 2000;46:1-4.
53. Schenk P, Madl C, Rezaie-Majd S, et al. Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med.* 2000;133:701-706.
54. Song JY, Choi JY, Ko JT, et al. Long-term aspirin therapy for hepatopulmonary syndrome. *Pediatrics.* 1996;97:917-920.
55. Mohammad Alizadeh AH, Fatemi SR, Mirzaee V, et al. Clinical features of hepatopulmonary syndrome in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol.* 2006;12:1954-1956.
56. Salem O, Dindzans VJ, Freeman J, et al. Liver transplantation following preoperative closure of intrapulmonary shunts. *J Okla State Med Assoc.* 1994;87:53-55.
57. Krowka MJ, Cortese DA. Severe hypoxemia associated with liver disease: Mayo Clinic experience and the experimental use of almitrine bismesylate. *Mayo Clin Proc.* 1987;62:164-173.
58. Vercelino R, Tieppo J, Dias AS, et al. N-acetylcysteine effects on genotoxic and oxidative stress parameters in cirrhotic rats with hepatopulmonary syndrome. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008;102:370-376.
59. Machicao VI, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012;33:11-16.
60. Abrams GA, Fallon MB. Treatment of hepatopulmonary syndrome with *Allium sativum* L. (garlic): a pilot trial. *J Clin Gastroenterol.* 1998;27:232-235.
61. Najafi Sani M, Kianifar HR, Kianee A, et al. Effect of oral garlic on arterial oxygen pressure in children with hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol.* 2006;12:2427-2431.
62. Moreira Silva H, Reis G, Guedes M, et al. A case of hepatopulmonary syndrome solved by mycophenolate mofetil (an inhibitor of angiogenesis and nitric oxide production). *J Hepatol.* 2013;58:630-633.
63. Tanikella R, Philips GM, Faulk DK, et al. Pilot study of pentoxifylline in hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl.* 2008;14:1199-1203.
64. Lasch HM, Fried MW, Zacks SL, et al. Use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt as a bridge to liver transplantation in a patient with severe hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl.* 2001;7:147-149.
65. Paramesh AS, Husain SZ, Shneider B, et al. Improvement of hepatopulmonary syndrome after transjugular intrahepatic portosystemic shunting: case report and review of literature. *Pediatr Transplant.* 2003;7:157-162.
66. Martinez-Palli G, Drake BB, Garcia-Pagan JC, et al. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on pulmonary gas exchange in patients with portal hypertension and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol.* 2005;11:6858-6862.
67. Rabiller A, Nunes H, Lebrec D, et al. Prevention of gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:514-517.
68. Zabel P, Schade FU, Schlaak M. Inhibition of endogenous TNF formation by pentoxifylline. *Immunobiology.* 1993;187(3-5):447-463.
69. Chen Y-M, Lin S-L, Chiang W-C, et al. Pentoxifylline ameliorates proteinuria through suppression of renal monocyte chemoattractant protein-1 in patients with proteinuric primary glomerular diseases. *Kidney International.* 2006;69(8):1410-1415.
70. Poulakis N, Androutsos G, Kazi D, et al. The differential effect of pentoxifylline on cytokine production by alveolar macrophages and its clinical implications. *Respiratory Medicine.* 1999;93(1):52-57.
71. Neuner P, Klosner G, Pourmojib M, et al. Pentoxifylline in vivo and in vitro down-regulates the expression of the intercellular adhesion molecule-1 in monocytes. *Immunology.* 1997;90(3):435-439.
72. Toda K, Kumagai N, Kaneko F, et al. Pentoxifylline prevents pig serum-induced rat liver fibrosis by inhibiting interleukin-6 production. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2009;24(5):860-865.
73. Salhiyyah K, Senanayake E, Abdel-Hadi M, et al. Pentoxifylline for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012;1CD005262.
74. Sha MC, Callahan CM. The efficacy of pentoxifylline in the treatment of vascular dementia: a systematic review. *Alzheimer Disease and Associated Disorders.* 2003;17(1):46-54.
75. Whitfield K, Rambaldi A, Wetterslev J, et al. Pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009;(4)CD007339.
76. Trajković V, Badovinac V, Popadić D, et al. Cell-specific effects of pentoxifylline on nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase mRNA expression. *Immunology.* 1997;92(3):402-406.
77. Zhang J, Ling Y, Tang L, et al. Pentoxifylline attenuation of experimental hepatopulmonary syndrome. *Journal of Applied Physiology.* 2007;102(3):949-955.
78. Gupta LB, Kumar A, Jaiswal AK, et al. Pentoxifylline therapy for hepatopulmonary syndrome: A Pilot Study. *Archives of Internal Medicine.* 2008;168(16):1820-1823.
79. Taghavi SA, Membari ME, Eshraghian A, et al. Comparison of chromoendoscopy and conventional endoscopy in the detection of premalignant gastric lesions. *Canadian Journal of Gastroenterology.* 2009;23(2):105-108.
80. Paciullo CA, Horner DM, Hatton KW, et al. Methylene blue for the treatment of septic shock. *Pharmacotherapy.* 2010;30(7):702-715.
81. Miyamoto A, Katsuta Y, Zhang X-J, et al. Effect of chronic methylene blue administration on hypoxemia in rats with common bile duct ligation. *Hepatology Research.* 2010;40(6):622-632.
82. Rolla G, Bucca C, Brussino L. Methylene blue in the hepatopulmonary syndrome. *The New England Journal of Medicine.* 1994;331(16):1098.
83. Roma J, Balbi E, Pacheco-Moreira L, et al. Methylene blue used as a bridge to liver transplantation postoperative recovery: a case report. *Transplantation Proceedings.* 2010;42(2):601-604.

84. Añel RM, Sheagren JN. Novel presentation and approach to management of hepatopulmonary syndrome with use of antimicrobial agents. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;32(10):E131-E136.
85. Gupta S, Faughnan ME, Lilly L, et al. Norfloxacin therapy for hepatopulmonary syndrome: a pilot randomized controlled trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2010;8(12):1095-1098.
86. De BK, Dutta D, Pal SK, et al. The role of garlic in hepatopulmonary syndrome: a randomized controlled trial. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2010;24(3):183-188.
87. Diao TJ, Chen X, Deng LH, et al. Protective effect of nitric oxide on hepatopulmonary syndrome from ischemia-reperfusion injury. *World Journal of Gastroenterology*. 2012;18(25):3310-3316.
88. Tieppo J, Cuevas MJ, Vercelino R, et al. Quercetin administration ameliorates pulmonary complications of cirrhosis in rats. *Journal of Nutrition*. 2009;139(7):1339-1346.
89. Moreira Silva H, Reis G, Guedes M, et al. A case of hepatopulmonary syndrome solved by mycophenolate mofetil (an inhibitor of angiogenesis and nitric oxide production). *Journal of Hepatology*. 2013;58(3):630-633.
90. Iyer R, Fetterly G, Lugade A, et al. Sorafenib: a clinical and pharmacologic review. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2010;11(11):1945-1955.
91. Chang CC, Chuang CL, Lee FY, et al. Sorafenib treatment improves hepatopulmonary syndrome in rats with biliary cirrhosis. *Clinical Science*. 2013;124(7):457-466.
92. Theysohn JM, Schlaak JF, Müller S, et al. Selective internal radiation therapy of hepatocellular carcinoma: potential hepatopulmonary shunt reduction after sorafenib administration. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2012;23(7):949-952.
93. Krug S, Seyfarth H-J, Hagedorff A, et al. Inhaled iloprost for hepatopulmonary syndrome: improvement of hypoxemia. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007;19(12):1140-1143.
94. Tekin A, Türkyılmaz S, Küçükkartallar T, et al. Effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on hepatopulmonary syndrome. *Inflammation*. 2011;34(6):614-619.